

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO

AÇÃO DO CACAU NA PREVENÇÃO DE DOENÇAS
CRÔNICAS NÃO TRANSMISSÍVEIS

Ana Claudia Bauer Schauffert Rocha
Paula Martins de Almeida Bretas Christino
Orientadora Simone Almeida

Brasília, 2019

1. INTRODUÇÃO

Os compostos fenólicos estão sendo amplamente estudados na atualidade devido a diversos benefícios à saúde, sendo coadjuvantes importantes na prevenção de doenças cardiovasculares e inflamações, principalmente devida sua potente atividade protetora ao DNA das células. Estão presentes em frutas como maçã, morango, cereja, ameixa, pêssego e similares além do cacau e seus derivados que são ricos em flavonoides (EFRAIM et al, 2011).

O cacau é um fruto originário da região central da América, amplamente cultivado pela civilização maia e com grande importância econômica em diversos países (GOMEZ-RODRIGUEZ et al, 2010; JAHURUL et al, 2013). Utilizado como principal ingrediente do chocolate, ele é obtido a partir de sementes fermentadas, torradas e moídas podendo ser misturadas com diversos outros ingredientes para formação do chocolate como produto final (MINIFIE, 2012).

Aparece sendo utilizado como medicamento desde séculos passados. Os europeus, no século XVI, utilizavam o cacau e o chocolate na forma líquida como o próprio medicamento e também como veículo de medicamento. Eram utilizados na forma isolada ou em combinações com ervas, plantas e diversos outros suplementos alimentares para tratamento de distúrbios digestivos, dores de cabeça, inflamações e insônias (KWIK-URIBE, 2005).

Os compostos fenólicos presentes no cacau podem ser divididos de acordo com sua estrutura básica em diversas classes e agrupados de acordo com sua massa molecular podendo ser baixa, média ou alta. O cacau tem em maior abundância fenóis de média e alta massa molecular, chamados também de flavonoides (intermediária) e taninos (alta) (ESCARPA e GONZALEZ, 2001). Os flavonoides mais presentes no cacau são as epicatequinas e catequinas, sendo que a epicatequina é o principal flavonol predominante (WOLLGAST E ANKLAM, 2000). Os taninos também estão presentes pelas procianidinas que são resultado da condensação de monômeros de catequinas ou epicatequinas (EFRAIM et al, 2011).

O chocolate pode diminuir o risco de doenças crônicas devido à presença dos polifenóis que apresentam poder de neutralizar os radicais livres, tendo a capacidade em baixar a pressão arterial, melhorar função endotelial e melhorar a sensibilidade à insulina (MARSH et al, 2017). Os danos oxidativos a componentes celulares, DNA, proteínas, e lipídeos se acumulam com a idade e contribuem para a degeneração das células somáticas e a patogênese de doenças. Os antioxidantes presentes no cacau podem ajudar a limitar esse dano agindo

diretamente nas espécies reativas de oxigênio, ou estimulando sistemas de defesa endógenos (SCALBERT et al, 2005).

Os compostos fenólicos do cacau apresentam efeitos antioxidantes e anti-aterogênicos, anti-inflamatórios que protegem de vários eventos cardiovasculares, como o aumento do HDL, redução da oxidação do LDL, inibe agregação plaquetária e diminui a adesão das células vasculares, melhorando função endotelial e reduzindo a pressão arterial. Também age diretamente no óxido nítrico promovendo uma maior vasodilatação (WANG-POLAGRUTO et al, 2006).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2016) as doenças crônicas não transmissíveis são as principais causas de morte e/ou incapacidade no Brasil. Dados mostram que 62% dos óbitos da última pesquisa foram devidas estas doenças, principalmente nas regiões sul e sudeste. As doenças de maior impacto para a saúde pública são doenças cardiovasculares, câncer, diabetes mellitus, e doenças respiratórias crônicas (OMS, 2016).

Os fatores de risco para as Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) aparecem em duas categorias: modificáveis e não modificáveis. Os não modificáveis são relacionados ao sexo, etnia, idade e histórico familiar. Já os fatores modificáveis, estão relacionados a cultura, globalização, fatores ambientais, políticos, escolhas de estilo de vida e a riscos intermediários como o sobrepeso, hipertensão, alimentação (SBC, 2013).

Diante do exposto, este estudo teve como objetivo resumir as evidências sobre a relação do cacau como coadjuvante na prevenção e tratamento de doenças crônicas não transmissíveis.

2. METODOLOGIA

2.1. Desenho do estudo

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura científica.

2.2. Metodologia

Foram pesquisados artigos científicos e documentos legais, publicados no período de 2000 a 2019 pela base de dados EBSCO, PUBMED. Para a busca foram escolhidos termos: “menopausa”, “mulheres”, “homens”, “doenças crônicas”, “inflamação”, “polifenóis”, “cacau”, “antioxidante”, “chronic diseases”, “women”, “men”, “menopause”, “polyphenols”, “inflammation”, “cocoa”, “antioxidant”, nos idiomas inglês e português.

2.3. Análise de dados

Os arquivos analisados continham informações sobre a ação antioxidante do cacau, bem como sua classificação e divisão, englobando da colheita até o modo de preparo, as diferenças em suas quantidades e sua aplicação em preparações alimentícias. Foi associada ação do cacau como coadjuvante na prevenção de doenças crônicas e inflamatórias, e de forma mais específica os benefícios do uso para a saúde da mulher em seus diferentes estágios de vida. Como critério de inclusão, foram adotados arquivos que abordassem os seguintes assuntos: importância do cacau como antioxidante nas doenças crônicas não transmissíveis; a necessidade de utilizar alimentos que auxiliam no processo de detoxificação; os prejuízos das doenças crônicas consequentes de uma alimentação inadequada; alterações nos diferentes estágios de vida da mulher e do homem. Ficaram excluídos arquivos que utilizavam porcentagem de cacau inferior a 50%, que não avaliaram o impacto de fatores antioxidantes da alimentação nas doenças crônicas (DCNT).

Em seguida, foi realizada uma leitura minuciosa e crítica dos manuscritos para identificação dos núcleos de sentido de cada texto e feito o agrupamento de subtemas que sintetizem as produções.

2.4. Resultados

Para esta revisão integrativa de literatura científica foram lidos 120 documentos (artigos científicos e documentos oficiais), no qual 101 deles foram selecionados por atenderem os requisitos desta pesquisa.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. Cacau e seus benefícios

O cacau é fruto de uma planta arbórea da família Sterculiáceae, uma árvore de pequeno porte, tendo diferentes variações cultivadas em todo o mundo. Suas variações garantem diferentes sabores finais ao chocolate, pois variam em amargor, leveza, doçura, etc. O tipo *Criollo*, por exemplo, é mais frágil, tem um sabor mais adocicado e passa por uma fermentação mais rápida (SIMÕES, 2007; COSTA, 2002).

Constituído de ácidos graxos, compostos polifenólicos, taninos condensados e bases púricas, sendo elas a cafeína, adenina e guanina. Sua polpa é ácida com um pH que varia entre 3,1 a 3,6, o que garante o seu amargor (DA MATTA, 1998). O sabor do chocolate tem variações de acordo com o tipo de cacau, a torrefação realizada, pois a depender da temperatura podem ocorrer reações químicas que geram conversões que garantem um sabor mais de alimento torrado ou também de floral, adocicado (BATISTA, 2008).

Os compostos fenólicos, presentes no cacau, são antioxidantes não enzimáticos que promovem a remoção ou a inativação dos radicais livres formados durante a iniciação ou propagação da reação, através da doação de átomos de hidrogênio a estas moléculas, interrompendo a reação em cadeia. O mecanismo de ação acontece através da abstração do átomo de hidrogênio ativo do antioxidante pelos radicais livres formando espécies inativas para reação em cadeia, assim sendo transformado em um radical inerte procedente do antioxidante. Este radical perde a capacidade de propagar reações oxidativas (BELLÓ, 2002).

Os grãos de cacau cru são uma fonte rica destas substâncias bioativas. O perfil de polifenóis do cacau garante que ele tenha uma capacidade antioxidante muito importante. Os próprios polifenóis são responsáveis pelo amargor, sabor característico do cacau, e por este motivo chocolates com maior teor de cacau são mais amargos, mas também garantem um perfil de polifenóis maior quando comparados a chocolates mais suaves e doces. Os flavonoides mais abundantes nestes grãos são a epicatequinas, catequinas e procianidinas (ORACZ; NEBESNY, 2016).

A atividade antioxidante está relacionada à capacidade destes compostos em eliminar radicais livres, quelante de íon metálicos, proteínas de ligação e enzimas inibidoras que geram radicais superóxidos. As propriedades antioxidantes destes compostos dependem do grau de polimerização e da natureza da substituição de grupos hidroxilas. Esta capacidade está muito relacionada também com a origem do cacau, o seu genótipo, temperatura, tipo de solo de

cultivo, da manipulação pós-colheita, do preparo deste alimento, e condições de armazenamento (OTHMAN et al, 2007).

O processo de torrefação do cacau para consumo é o que garante o aroma suave e sabor característico do cacau, porém esse processo térmico gera mudanças físico-químicas do grão mudando a atividade antioxidante do mesmo. Sua ação protetora diminui principalmente devido a degradação dos compostos fenólicos, além de agirem com proteínas, aminoácidos, polissacarídeos oriundos da reação de Maillard, que ocorre neste processo, gerando complexos insolúveis. Esta reação de Maillard pode ser benéfica, pois o seu produto consegue manter ou até mesmo aumentar a ação antioxidante destes compostos (OLIVIERO et al, 2009).

Estudos apontam que a torrefação das sementes a uma temperatura de 110 C parece segura, pois garante um bom teor de compostos fenólicos, com apenas uma leve perda em comparação ao cacau bruto. Já o tratamento térmico com temperaturas mais elevadas ocorre uma perda gradual do nível fenólico. Além da temperatura, a umidade parece ser um fator determinante, pois mesmo em temperaturas elevadas quando o ambiente apresenta uma maior umidade os compostos fenólicos pareceram ficar mais preservados (EFRAIM et al, 2011; GOYA et al, 2016). O aumento de temperatura diminui os compostos fenólicos, pois ocorre a oxidação e degradação térmica natural e consequente formação de estruturas poliméricas (ARLORIO et al, 2006). Porém pode ocorrer outro processo no qual em altas temperaturas os grãos de cacau fermentados e secos podem ter os compostos fenólicos ligados a proteínas e/ou polissacarídeos da parede celular, que são capazes de impedir a liberação dos mesmos. Assim como pode também ocorrer a polimerização ou condensação destes flavonoides após o processo térmico, tendo um aumento do seu peso molecular e consequente preservação. Este processo ocorre de forma mais frequente quando a torrefação está associada a outros carboidratos ou proteínas (DI MATTIA, 2013).

As diferentes origens dos grãos de cacau também mostram diferentes valores na capacidade antioxidante. O tipo *Criollo*, mais encontrado no Brasil, apresenta um grau de compostos fenólicos maior quando comparado a outras espécies por todo o mundo. Isso se deve ao solo, temperatura, cultivo, mas também as características palatáveis do cacau, que por ser um cacau mais leve e menos adstringente muitas vezes não necessita passar pelo processo de fermentação, ou passa por menos tempo e com menor temperatura, o que garante uma menor exposição a esses fatores agressores tendo um produto final com uma preservação maior dos polifenóis (SUAZO et al, 2014).

A atividade antioxidante dos compostos fenólicos depende em grande parte do seu peso molecular, estrutura e concentração. Sua configuração total e o número de grupos hidroxila nas moléculas de flavonoides influenciam sua eficiência de eliminação de radicais livres (SARIKURKCU et al, 2015).

Estas variantes mostram que os grãos de cacau bruto têm grandes benefícios para a saúde devido ao seu alto valor de bioativos antioxidantes, porém durante o processo de torrefação, mudanças significativas podem ser observadas a depender da maneira, tempo, temperatura, local, umidade, etc., de como foram realizadas influenciando na capacidade final de remoção de radicais livres e na atividade quelante de metais. Deste modo é possível encontrar alimentos com cacau com maior ou menor teor de polifenóis, e mesmo com essa variação ele é um importante fator coadjuvante para tratamentos antioxidantes. A velocidade de resultados do tratamento pode variar devido a estas variáveis (ORACZ e NEBESENY, 2016).

3.2. O Papel do Cacau no Processo Inflamatório

O processo fisiológico da inflamação envolve importantes mediadores inflamatórios, como o NF-kB, TNF-a, COX-2 e as lipoxigenases (LOX). Eles são proteínas que estão intimamente relacionadas à disfunção endotelial, proliferação celular, atividade antiapoptótica, angiogênese e metástase (KHAN et al, 2014; RAMOS, 2008). A atividade antioxidante é mediada pela capacidade de eliminar espécies livres de oxigênio e nitrogênio, anulando a resposta pró-inflamatória de enzimas geradoras de espécies reativas de oxigênio, como por exemplo, a COX, LOX, INOS (MARTÍN; GOYA; RAMOS, 2013 e 2016). O óxido nítrico em pequenas doses resultam em efeitos benéficos e fisiológicos, porém quando em grande quantidade como produzido por iNOS, podem resultar em efeitos deletérios, como a morte celular.

A produção de citocinas pró-inflamatórias por células imunes é um ponto crítico no estabelecimento de um estado inflamatório, e por este motivo é um alvo primário para intervenções anti-inflamatórias (SELMÍ et al, 2008).

O mecanismo de redução da inflamação pelo cacau é ocasionado através da inibição do NF-kB, que é um modulador transcricional dos genes envolvidos na inflamação. O NF-kB desempenha um papel fundamental no desenvolvimento de doenças inflamatórias, e sua modulação é considerada um ponto chave para a terapêutica da inflamação. Ele está presente no citoplasma das células de forma inativa, e após sua ativação migra para o núcleo da mesma para modular a transcrição das citocinas inflamatórias, como por exemplo, TNF-a, moléculas

de adesão (VALLABHAPURAPU; KARIN, 2013). Em um estudo realizado em ratos o cacau agiu diminuindo os níveis nucleares de NF-kB e por consequência a expressão de enzimas pró-inflamatórias, estimuladas pelo TNF-a, como a cicloxigenase 2 (RODRIGUEZ-RAMIRO et al, 2013).

No estudo de Goya et al, 2016 o extrato fenólico do cacau foi capaz de diminuir de forma seletiva a translocação nuclear do NF-kB induzida pelo TNF-a, indicando assim que esta é uma possível via de redução de inflamação intestinal

Estudo realizado in vitro, os flavonoides do cacau pareceram serem capazes de inibir a atividade de vários LOX, que participam no metabolismo do ácido araquidônico e na síntese de vários outros mediadores inflamatórios. A inibição do LOX pelo cacau parece ser capaz de diminuir a síntese de leucotrienos, compostos que desencadeiam a inflamação da cascata do ácido araquidônico. Deste modo foi possível observar in vitro efeitos anti-inflamatórios, vaso-protetores e anti-broncoconstritores (SIES et al, 2005).

Porém existem outros estudos que não comprovam a relação da ação do cacau com a efetividade na capacidade anti-inflamatória. Nestes estudos mostra que os polifenóis presentes no cacau não afetaram a produção de IL-6, IL-8 e não aumentaram a funcionalidade das lipoproteínas de alta densidade após inflamação induzida por LPS (NICOD et al, 2014; GRANADO-SERRADO et al, 2010).

3.3. Ação do Cacau em Doenças Crônicas Não Transmissíveis

O cacau contém uma quantidade superior de flavonoides a outros alimentos como o vinho tinto, maçãs ou chás, por isso é um importante alimento para intervenções dietéticas. A redução do estresse oxidativo local e da peroxidação lipídica são capazes de modular a resposta inflamatória do corpo, com isso a vulnerabilidade a DCNT teoricamente diminui (KATZ et al, 2011; DING et al, 2006).

Estes flavonoides presentes no cacau exercem efeitos benéficos sobre a função endotelial, agregação plaquetária, sensibilidade a insulina, dano oxidativo e inflamação, desempenhando papel fundamental para prevenção de doenças crônicas inflamatórias como as doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, câncer entre outros. A dieta é um fator de risco modificável importante para DCNT, e uma mudança no comportamento alimentar é um importante fator para a prevenção e tratamento destas doenças. Por outro lado, as diretrizes dietéticas argumentam que o consumo deste alimento não é adequado, pois frequentemente ele está associado a preparações ricas em açúcar e gordura, que de acordo com as recomendações

devem ser evitados (BEAGLEHOLE, 2011; NHMRC, 2013). No entanto, na Europa a Autoridade Europeia de Segurança dos Alimentos (EFSA) argumentou que o consumo diário de 10 g de chocolate amargo com elevado teor de flavonoides é capaz de melhorar a vasodilatação sem desequilibrar a dieta (EFSA, 2012).

A epicatequina, um dos principais flavonoides presentes no cacau, foi encontrada em tecidos linfóides, de um estudo realizado com ratos, após a alimentação diária de cacau por três semanas (URPI-SARDA et al, 2010). Estendendo este dado para os seres humanos, é provável que ocorra o acúmulo dela em leucócitos humanos e também em células endoteliais, quando feito o consumo regular do cacau. Por outro lado, Mc Farlin et al (2015) observaram efeitos anti-inflamatórios do consumo regular do cacau apenas em participantes obesos, com marcadores de inflamação inicialmente elevados em comparação com indivíduos de peso normal e sobrepeso, sendo assim é provável que este efeito só ocorra em caso de inflamações presentes. (MCFARLIN et al, 2015).

Acredita-se que a epicatequina é a maior responsável pelos efeitos antiinflamatórios do consumo do cacau, e por este motivo sua quantidade deve ser considerada ao avaliar o efeito do cacau em estudos (CORTI et al, 2009).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2009) o acidente vascular cerebral e a doença cardiovascular são as principais causas de problemas crônicos de saúde e mortes entre mulheres acima de 60 anos. Um dos pontos chaves para a saúde é adoção de comportamentos saudáveis, preferencialmente iniciados na infância, através de escolhas nutricionais saudáveis e prática de exercício físico. Com isso, o surgimento de condições crônicas pode ser adiado, incrementando a expectativa de vida.

O estudo de metanálise realizado confirma a capacidade do cacau em reduzir o risco de doenças cardiovasculares de maneira geral, e especificamente em casos de acidente vascular cerebral, no qual mostra uma relação inversa entre o consumo de chocolate e episódios da doença. Porém parece existir uma dose adequada para redução deste risco, sendo de 12g/dia e observa-se uma tendência a aumento do risco quando a quantidade excede 35g/dia. Já em relação a DM2, outra DCNT muito relacionada a alimentação, dados mostram que o consumo de 10g/dia de chocolate é o suficiente para diminuição do risco a estas doenças, e o consumo acima de 30g/dia não pareceu trazer prejuízos (MORZE et al, 2019).

A boa saúde cardiovascular está relacionada ao melhor desempenho cognitivo. Os flavonoides presentes no cacau demonstram reduzir de forma significativa a fadiga mental e melhorar o pensamento cognitivo durante o esforço mental (DECARLI, 2012). Além disso, o chocolate é capaz de reduzir os sintomas de ansiedade e depressão em pacientes

(SCHWINGSHACK, 2018). Em um estudo duplo cego realizado, utilizando o cacau e placebo, teve como resultado uma melhora na auto avaliação da calma após 30 dias de tratamento, o que provavelmente ocorreu devido as ações dos polifenóis nos receptores Ácido Gama-Aminobutírico (GABA), e o aumento do metabolismo do triptofano levando a produção de serotonina, um neurotransmissor calmante (SIMONIAN; LAIRD, 1986).

Outra metanálise mostrou que a ingestão de cacau é capaz de diminuir os triglicerídeos séricos, e a proteína C reativa, melhorar a sensibilidade à insulina, e aumentar o HDL (LIN et al, 2016). Uma revisão de literatura mostrou evidências que o consumo de chocolate com alto teor de flavonoides pode causar uma leve redução da pressão arterial, que é um fator de risco importante para o acidente vascular cerebral (RIED et al, 2017).

Estudos recentes mostram que o cacau parece ter a capacidade de aumentar a biogênese mitocondrial, a capilaridade e o desempenho muscular, sendo benéfico para controle de peso. O mecanismo para isso ocorre através do alto nível de adiponectina no plasma que causa a ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPKa) no músculo esquelético, fígado e tecido adiposo (YAMASHITA et al, 2012). A AMPKa regula o metabolismo intracelular de glicose e lipídios pela translocação do GLUT4 para a membrana plasmática no músculo esquelético e no tecido adiposo marrom, impedindo assim a hiperglicemia e a resistência a insulina. Sua ativação também ajuda a prevenir a obesidade, inibindo a lipogênese, estimulando a oxidação dos ácidos graxos no fígado e nos músculos esqueléticos (VIOLLET et al, 2006).

Devido ao cacau ser mais consumido em chocolates ao leite, que normalmente é um alimento com alto valor energético e com alta quantidade de açúcar e gordura saturada adicionados ele é capaz de aumentar a densidade energética de uma refeição, e quando associado a uma menor qualidade da dieta e a uma circunferência da cintura maior acaba gerando um viés do estudo, pois esses dois últimos pontos são fatores de risco importante para DCNT (DUYFF et al, 2015). Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2013), uma dieta equilibrada e saudável para adultos com risco de doenças crônicas não transmissíveis deve ter menos de 7% do valor energético total diário em gorduras saturadas, e não ultrapassar 35% de gorduras totais.

Parecem existir diferenças de acordo com a forma que o cacau é consumido. O chocolate amargo contém mais cacau e conseqüentemente tem uma quantidade maior de flavonoides do que o chocolate ao leite, e, portanto, este tipo de chocolate seria o adequado para aumentar a proteção a DCNT. No entanto, nos estudos encontrados não foi evidenciado muita diferença entre os dois tipos de chocolate, o que dificulta saber a real eficiência do mesmo, tendo em vista que a composição deles é muito diferente (KATZ; DOUGHTY; ALI, 2011).

3.3.1. Doenças Cardiovasculares

Existe diversas formas para avaliar a saúde vascular, uma muito conhecida e utilizada é através do PCR, que é a proteína C reativa, produzida pelo fígado e regulada pelas citocinas. Em resposta a infecções ou processos inflamatórios, seus níveis encontram-se aumentados, podendo triplicar quando houver risco de doenças vasculares, predizendo eventos cardiovasculares (VOLP, 2008).

Porém existem outros marcadores que conseguem realizar uma avaliação mais minuciosa, conhecidos como biomarcadores celulares. Estes biomarcadores, especialmente feito em monócitos, sugerem alterações anti-inflamatórias após o consumo de cacau. Avaliar estes biomarcadores, sendo eles as micropartículas derivadas de endotélio, plaquetas e leucócitos que induzem a transcrição e secreção de citocinas pró-inflamatórias e a expressão de moléculas de adesão, parece ser mais efetivo para os sinais de lesões vasculares e inflamação (LOVREN; VERMA, 2013). Partindo desta avaliação é possível observar uma redução destas micropartículas endoteliais após o consumo de cacau rico em flavonol (MCFARIL et al, 2015).

Mulheres pós-menopausa, que apresentam uma diminuição de hormônios esteróides, têm uma maior vulnerabilidade a doenças do sistema cardiovascular devido alteração destes marcadores (LOBO et al, 2014).

Segundo Lobo (2014), após a menopausa algumas alterações podem surgir, tais como obesidade, artrite, osteoporose, doenças metabólicas e cardiovasculares. A obesidade pode levar a uma resistência insulínica, aumentando a incidência da diabetes, fator de risco para doença cardiovascular.

3.3.2. Obesidade

A obesidade é uma doença complexa que pode trazer impactos psicológicos e sociais para a vida, e que é mais comum em mulheres, sendo um dos grandes problemas de saúde pública do século XXI (SILVA et al, 2014). Porém, para Galliano (2013), ambos os sexos são afetados na mesma proporção.

O excesso de peso é considerado um fator de risco para doenças crônicas, tais como síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2. Alguns fatores que podem explicar o ganho de peso são as escolhas alimentares, altas em calorias; mecanismos genéticos e epigenéticos (GALLIANO, 2013).

Mudanças dietéticas combinadas com exercícios físicos são intervenções eficazes para a perda de peso, prevenindo ou tratando algumas doenças crônicas, além de diminuir o gasto com medicamentos. As estratégias de emagrecimento requerem um acompanhamento dietético e comportamental (HOURANI, 2009).

Pessoas com excesso de peso tem fatores inflamatórios aumentados como a IL-6. A interleucina - 6 (IL-6) possui um importante papel no metabolismo de carboidratos e lipídeos, ela é uma citocina que está relacionada à inflamação e defesa do organismo, e também é responsável pelo estímulo da proteína C reativa (PCR). Outra citocina envolvida no metabolismo de lipídeos é o Fator de Necrose Tumoral (TNF- α), que age como reguladora no acúmulo de gordura. Ele secretado pelos adipócitos e estimula a expressão de IL-6. Em indivíduos obesos há uma correlação entre o metabolismo da glicose e TNF- α , onde há uma supressão da citocina devido a insulina. Assim, são observados altos níveis de IL-6 e TNF- α em pessoas com obesidade (VOLP et al, 2008).

Existe um estudo que mostra uma diminuição do PCR, IL-6 e TNF- α após seis semanas de uso do cacau (PARSAEYAN et al, 2014), o que corrobora com o estudo realizado por Stote et al, 2012 onde foi submetido durante cinco dias bebidas a base de cacau com diferentes concentrações de flavonóides para pacientes obesos com intolerância a glicose, e após esses cinco dias administraram uma carga oral de glicose onde foi observada uma diminuição de IL-6, PCR nos pacientes que ingeriram doses mais altas de flavonóis anteriormente. (STOTE et al, 2012).

3.3.3. Diabetes

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (2018), diabetes mellitus (DM) é um distúrbio metabólico identificado por uma hiperglicemia devido a deficiência na ação da insulina ou na sua produção. O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ocorre devido à resistência de tecidos periféricos à insulina, geralmente resultado de inatividade física e hábitos dietéticos não adequados, contribuindo para a obesidade, um importante fator de risco.

Apesar dos polifenóis serem antioxidantes, sua ação depende da biodisponibilidade e dos alvos moleculares. Porém, seu efeito na redução de risco de doenças é sustentado pela epidemiologia, em que alimentos ricos em polifenóis possuem ação protetora contra algumas doenças crônicas, principalmente diabetes tipo 2 (WILLIAMSON, 2017).

O cacau e seus compostos fenólicos atuam como agentes antidiabéticos, melhorando a secreção de insulina e, também, a sensibilidade à insulina em tecidos sensíveis à ela. Além

disso, impede que haja danos inflamatórios e oxidação relacionados à doença, portanto auxilia na prevenção e/ou no retardo do desenvolvimento de diabetes tipo 2 (MARTIN et al, 2016).

3.3.4. Câncer

O câncer é uma doença crônica onde há um crescimento celular desordenado, que pode ser proveniente de herança genética ou danos aos genes, de origem química, biológica ou física. O mais comum entre as mulheres é o câncer de mama, que vem crescendo nos últimos anos. Alguns prováveis fatores de risco para essa enfermidade são o aumento da circunferência da cintura e peso na pós-menopausa e ingestão de bebidas alcoólicas (WCRF; AICR, 2007). Assim, para melhor prevenção da doença é recomendado um consumo moderado de álcool e manutenção do peso (INUMARU, 2011).

Os flavonoides presentes no cacau mostraram em alguns estudos um potencial preventivo contra vários tipos de câncer, especialmente o de mama, pulmão, próstata, fígado e cólon (MARTÍN; GOYA; RAMOS, 2013). Em contrapartida a maioria dos estudos em animais não explorou os parâmetros inflamatórios, o que acaba impedindo o estabelecimento de uma correlação direta entre a capacidade anti-inflamatória e a prevenção do câncer.

O câncer que apresenta ter mais correlação com o estado inflamatório, relatado em estudos, foi o câncer de cólon (MARTÍN; GOYA; RAMOS, 2013 e 2016). O que pode ser explicado pelo fato de o cacau ter alta concentração de procianidinas, que são mal absorvidas no trato gastrointestinal, podendo ter uma importante função anti-inflamatória local suprimindo as citocinas e moléculas de adesão que causam inflamação na região colorretal (PÉREZ-CANO et al, 2013).

3.3.5. Hipertensão

Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (2016), hipertensão arterial (HA) é caracterizada pelos níveis pressóricos aumentados (≥ 140 e/ou 90 mmHg). Geralmente está associada à alterações funcionais de órgãos-alvo e distúrbios metabólicos, podendo agravar-se na presença de diabetes mellitus e dislipidemia. Alguns fatores de risco são idade, excesso de peso e obesidade, ingestão de álcool e sal, fatores socioeconômicos, sexo e etnia, sendo mais comum em mulheres.

Segundo a Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose (2017), há uma associação entre a perda da função dos ovários e o aumento do risco de doença arterial coronariana (DAC). A maior causa de morte no sexo feminino, após a menopausa, se deve a

deficiência de estrogênio, aumentando de três a sete vezes o risco de DAC. Na menopausa há um aumento do colesterol total e do LDL - c, o que está associado à diminuição do catabolismo das LDL devido à redução dos receptores hepáticos e, também, pela redução da excreção do colesterol devido à diminuição da atividade hepática. Com o catabolismo reduzido, as partículas de LDL ficam mais suscetíveis à oxidação, atraindo macrófagos, formando as células espumosas, o que resulta no desenvolvimento do processo aterosclerótico.

Há uma íntima relação entre a HA e a obesidade, prática de exercícios físicos, e uso de reposição hormonal, além de doenças associadas, como diabetes mellitus, osteoporose, dislipidemia e doença cardiovascular (JUNIOR et al, 2017).

O óxido nítrico (NO) está associado à vasodilatação e à diminuição da resistência vascular periférica, reduzindo a pressão arterial (TIBANA et al, 2012). NO é sintetizado pela isoforma endotelial NO-sintase (NOS), se houver uma inibição da NOS, ocorre um aumento da pressão arterial (FLAMMER, LÜSCHER, 2010). O cacau tem como efeito benéfico a indução de NOS, aumentando a biodisponibilidade de NO e, conseqüentemente, diminuição da pressão arterial, além disso uma quantidade de 40g de chocolate amargo melhora função vascular coronariana, induz vasodilatação após duas horas do consumo (SUDANO et al, 2012).

Uma elevada dose de 1052mg de flavonoides de cacau por dia reduz a pressão sanguínea de pacientes hipertensos limítrofes não tratados, no entanto esse valor é válido para bebidas ricas em flavonoides (DAVISON et al, 2010). O consumo de chocolate com um alto teor de polifenol mostrou-se eficaz na redução da pressão arterial em pacientes diabéticos e hipertensos, porém sem efeitos sobre o peso, a resistência insulínica e os triglicerídeos (ROSTAMI et al, 2015).

3.3.6. Alzheimer

A Doença de Alzheimer (DA) é caracterizada por um transtorno neurodegenerativo progressivo adquirido, que interfere na capacidade cognitiva e na memória, comprometendo o funcionamento do organismo em atividades diárias, além de alterações comportamentais (PICON et al, 2013).

Na doença de Alzheimer, a produção excessiva e a deposição do peptídeo beta-amilóide levam a ativação da micróglia, e quando associada a um excesso de inflamação, onde os mediadores inflamatórios aumentam ainda mais a produção de beta amiloides, acaba sendo induzida a uma maior morte e disfunção de neurônios (MCCARTY, 2006). Em um estudo foi capaz de observar que o óxido nítrico no ambiente cerebrovascular é capaz de suprimir ou

limitar a produção de beta amiloides e conseqüentemente diminuir a disfunção neuronal (PAK et al, 2015). Desta forma é possível agir de forma preventiva, adotando escolhas no estilo de vida, nas escolhas nutricionais, incluindo o consumo de cacau na rotina (SCHROETER et al, 2006). Existem diversos estudos que correlacionam a diminuição da frequência sanguínea cerebral com o desenvolvimento de demências, desta forma garanti-la poderia prevenir o aparecimento da doença (LUCHSINGER et al, 2003; BUITRAGO-LOPEZ et al, 2011; RUITENBERG et al, 2005).

Os flavonoides exercem múltiplas ações neuroprotetoras, como por exemplo, a capacidade de proteger os neurônios dos danos induzidos pelas neurotoxinas, reduzir a neuroinflamação e promover melhora da memória, aprendizado e função cognitiva. Estes efeitos ocorrem devido principalmente a dois processos comuns. O primeiro deles é a capacidade dos flavonoides em interagir com a sinalização de enzimas proteicas e lipídicas responsáveis pela inibição da morte neuronal por apoptose induzida por neurotoxinas (como os radicais livres), promovendo assim uma sobrevivência neuronal e plasticidade sináptica. Em segundo lugar eles também são capazes de induzir efeitos benéficos no sistema vascular e na frequência sanguínea cerebral, principalmente melhorando a função endotelial e estimulando a angiogênese. Por meio destes dois mecanismos o consumo de flavonoides ao longo da vida tem a capacidade de limitar a neurodegeneração e prevenir o declínio cognitivo relacionado a idade (VAUZOUR et al, 2008; WILLIAMS, SPENCER, 2012).

Para os flavonoides presentes no cacau exercerem algum efeito sobre o cérebro é necessário que estes antioxidantes atravessem a barreira hematoencefálica (BHE) e consigam assim, entrar no cérebro. O processo é dependente do tempo, ou seja, para estes antioxidantes cruzarem de forma mais eficiente esta barreira, parece ser necessário um consumo diário por tempo prolongado (FERRUZZI et al, 2009). A epicatequina parece ser mais eficaz em atravessar a barreira quando comparada a catequina. Em estudos em animais in vivo foi possível observar a presença de epicatequina no cérebro após a ingestão oral (MOHSEN et al, 2002; VAN PRAAG et al, 2007).

Não foram encontrados muitos dados sobre a distribuição precisa de flavonoides no tecido cerebral. Porém existem estudos que mostram que após a administração crônica de cacau em ratos foi possível observar maior concentração de epicatequinas no corpo estriado, hipotálamo e hipocampo deles (ANDRES-LACUEVA et al, 2005). A possibilidade destes flavonoides atravessarem o cérebro, e se acumularem no local, sugere que estes antioxidantes são uma boa possibilidade para tratamentos com ação positiva direta no cérebro, como cognição e possivelmente neuroproteção (VAUZOUR et al, 2008).

Para um bom funcionamento cerebral é imprescindível um fluxo sanguíneo local de forma constante, garantindo assim o fornecimento constante de oxigênio e glicose aos neurônios, bem como a excreção de resíduos (GHOSH, SCHEEPENS, 2009). Os polifenóis presentes no cacau induzem a vasodilatação a nível cardiovascular e periférico, sendo assim ele possivelmente garantiria um bom aporte sanguíneo no cérebro. Em um estudo foi possível observar que o uso de cacau na forma de uma bebida líquida durante quatro dias foi capaz de aumentar a vasodilatação de forma geral. (FISHER et al, 2003) O mecanismo que gera essa vasodilatação ocorre através do óxido nítrico, ou seja, através de seu poder antioxidante (HOLLENBERG, FISHER, MCCULLOUGH, 2009).

Em estudos em humanos, foi relatado que a ingestão de uma dose única ou em um tratamento de uma semana com cacau rico em flavonol, foi capaz de aumentar o fluxo sanguíneo cerebral na substância cinzenta. O que sugere um potencial no tratamento de problemas cerebrovasculares (HEISS et al, 2007; FISHER, SOROND, HOLLENBERG, 2006; FRANCIS et al, 2006). Em um estudo randomizado foi possível observar o aumento do sinal em algumas regiões do cérebro após o consumo agudo de uma bebida a base de cacau (FRANCIS et al, 2006).

Atualmente ainda não está claro a quantidade de cacau necessária para garantir os efeitos benéficos sobre o declínio cognitivo e por isso ainda são necessários muitos estudos para explorar o potencial neuroprotetor do cacau (NEHLIG, 2012).

3.3.5. Osteoporose x Cacau

A osteoporose é uma doença esquelética degenerativa causada por um desequilíbrio entre a formação óssea e a reabsorção, resultando em uma perda de mineral ósseo e uma deterioração microestrutural, aumentando o risco de fraturas (NIH, 2001). Estatísticas mostram que 200 milhões de pessoas em todo o mundo sofrem de osteopenia, ou seja, uma redução da densidade mineral óssea, ou osteoporose (COOPER, CAMPION, MELTON, 1992).

O tratamento para osteoporose é feito através de medicamentos e terapia hormonal (NARDONE, D'ASTA, BRANDI, 2014), porém estes medicamentos são de alto custo, e tem potencial de efeitos colaterais grande, como por exemplo, esofagite, e sintomas gastrointestinais, o que acaba resultando uma baixa adesão ao tratamento (ROSSINI et al, 2006). Mas existe outra forma de tratamento e prevenção, que é feita através do fornecimento de nutrientes importantes para a saúde óssea, os principais são vitamina D, cálcio, fósforo, magnésio e outros minerais como o cobre, zinco e ferro, todos eles estão disponíveis por meio

da alimentação assim como também por meio de suplementos dietéticos (RIZZOLI et al, 2014; LEVIS, LAGARI, 2012). Assim uma dieta que promove a saúde óssea se baseia principalmente em aumento do consumo de cálcio e vitamina D, porém o interesse por fitoquímicos como coadjuvante no tratamento dessa doença vem crescendo (MUNDY, 2007).

As propriedades antioxidantes do cacau têm implicações para a saúde óssea, uma vez que a perda óssea crônica é frequentemente acompanhada de estresse oxidativo e inflamação (MUNDY, 2007). Os radicais livres são capazes de afetar as células ósseas de diversas formas, como pela a estimulação da apoptose de osteoblastos, e a ativação do receptor do fator nuclear kappa-B, que realiza a diferenciação e a reabsorção óssea dos osteoclastos (WEAVER et al, 2012). As citocinas pró-inflamatórias, como as IL-1, IL-6, TNF-a são importantes reguladores da reabsorção óssea, são capazes de promover a apoptose de osteoblastos (MACLEAN et al, 2008) Assim o tratamento com o cacau, rico em catequinas, é capaz de reduzir a concentração de TNF-a e conseqüentemente aumentar a sobrevivência de osteoblastos, preservando os osteoblastos de formação óssea através de suas ações anti-inflamatórias (MACLEAN et al, 2008).

O cacau tem um grande potencial para melhorar a qualidade óssea, porém ele na maioria das vezes é associado a preparações com muito açúcar e outras substâncias como o oxalato, metilxantinas, que tem um potencial de efeitos adversos sobre a saúde óssea. Como os efeitos osteogênicos do cacau estão muito relacionados aos ingredientes do chocolate em que serão ofertados acabam não sendo indicados para prevenção e tratamento de uma forma geral (SEEM, YUAN, TOU, 2019). Porém quando o cacau é ofertado na forma mais pura, sem adição de açúcar, ou em chocolates amargos ele consegue desempenhar a função de proteção a saúde óssea. Desta forma, determinar as recomendações dietéticas para seu consumo, sua forma de apresentação, é de extrema importância para que seja possível usá-lo para a prevenção e tratamento da osteoporose como um importante coadjuvante (SEEM, YUAN, TOU, 2019).

3.4. Cacau x Dietoterapia

Como observado, o cacau vai muito além do seu papel como chocolate, os seus polifenóis auxiliam na queima de gordura, na melhora do sistema imunológico, na redução do colesterol LDL e no aumento do HDL, auxilia na modulação da pressão arterial, na redução de radicais livres e potencializa o sistema antioxidante, tornando interessante incluir ele em planos alimentares, principalmente em dietas com foco anti-inflamatório (BUITRAGO-LOPEZ, 2011).

As estratégias de como incluí-lo na dieta, assim como as quantidades, são muito individualizadas, não existindo protocolo definido para tal, pois depende das necessidades particulares de cada paciente, e devem ser definidas pelo nutricionista, porém consumir alimentos fontes de cacau no período da tarde pode ser uma estratégia para aumentar a energia, tendo em vista ser um alimento muito energético e antioxidante (DUYFF, 2015).

Considerações Finais

Após a revisão de literatura, foi possível observar evidências benéficas na ação do cacau como coadjuvante na prevenção de DCNT. O cacau induz, de forma geral, uma sensação de prazer e bem-estar, isso está relacionado ao seu sabor e a textura, pois pelo cacau ter um teor de gordura elevado ele é capaz de ser derretido e absorvido pelo calor da boca, e esta sensação é relacionada à produção de prazer ao ser humano.

Comer chocolate como parte de uma dieta saudável e balanceada pode fornecer uma forma nutritiva e agradável de melhorar o bem-estar. O chocolate apresenta diversas propriedades medicinais, em destaque os flavonoides que são importantes agentes antioxidantes. Porém é importante avaliar a quantidade a ser consumida, e optar principalmente pelos mais escuros, amargos, com maior teor de cacau para que se tenham resultados benéficos. Com base nos artigos estudados, uma recomendação de 10-12g/dia de chocolate amargo parece ser eficaz para os efeitos benéficos propostos. Porém, é importante salientar que uma quantidade excessiva de chocolate por dia, às vezes acima de 30g/dia, pode não ser viável devido ao alto teor de gordura e densidade energética do mesmo. A dose eficaz de polifenol necessária para induzir uma redução clinicamente relevante dos marcadores inflamatórios permanece incerta.

Na terapêutica nutricional o consumo do cacau se mostra capaz de reduzir a inflamação, provavelmente devido sua ação de neutralizar as citocinas e consequente ação no combate dos radicais livres presentes. Porém a eficácia deste tratamento depende de uma série de fatores como, a extensão da inflamação, o tipo de produto de cacau utilizado e a forma com que foi processado. Além disso, são necessários mais estudos capazes de quantificar e padronizar o consumo diário para terem os efeitos benéficos propostos. É preciso de mais estudos em seres humanos, pois devemos considerar que os modelos de estudo em animais são sujeitos a condições altamente controladas, enquanto a exposição de compostos pró-inflamatórios e outros irritantes em humanos podem ocorrer constantemente ao longo da vida.

Existem ainda mais variáveis como, por exemplo, a resposta inflamatória particular a agentes quimioprotetores e dietas e a influência de seus polimorfismos genéticos, mudanças na metilação de DNA e eventos epigenéticos.

Assim se fazem necessários maiores estudos em seres humanos, no consumo regular de cacau e seus derivados sobre os marcadores inflamatórios, relacionados a doenças crônicas não transmissíveis.

REFERÊNCIAS

- ANDRES-LACUEVA, C. et al. Anthocyanins in aged blueberry-fed rats are found centrally and may enhance memory. **Nutritional Neuroscience**, v. 8, n. 2, p. 111–120, 2005.
- ARLORIO, M. et al. Roasting impact on the contents of clovamide (N-Caffeoyl-L-DOPA) and the antioxidant activity of cocoa beans (*Theobroma Cacao* L.). **Food Chemistry**, v. 106, n.3 p.967–975, 2006.
- Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose - 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, n. 2, p. 1-76, 2017.
- BATISTA, A.P.S.A. Chocolate: sua história e principais características [Monografia]. **Brasília: Centro de Excelência em Turismo, Curso de Especialização em Gastronomia e Saúde, Universidade de Brasília**, 2008.
- BEAGLEHOLE R, et tal. Priority actions for the non-communicable disease crisis. **The Lancet**, v. 377, n. 9775, p. 1438–1447, 2011.
- BELLÓ, A. Dano Oxidativo e Regulação Biológica pelos Radicais Livres. In: MARRONI, N.P. et al. Estresse Oxidativo e Antioxidantes. Porto Alegre: Editora Ulbra, p.15-19, 2002.
- BUITRAGO-LOPEZ, A. et al. Chocolate consumption and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v. 343, p. d4488, 2011.
- CIFUENTES-GOMEZ, T. et al. Factors affecting the absorption, metabolism, and excretion of cocoa flavanols in humans. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 63, n. 35, p. 7615–7623, 2015.
- COOPER, CAMPION, MELTON. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. **Osteoporosis International**, v. 2, n.6, p. 285-289, 1992.
- CORTI, R. et al. Cocoa and cardiovascular health. **Circulation**, v. 119, n.10, p. 1433–1441, 2009.
- COSTA, A. F. Farmacognosia, Fundação Calouste Gulbenkian. J. Lisboa, v. 2, n. 5 p. 788-790, 2002.
- DAVISON, K.; BERRY, N. M. et al. Dose-related effects of flavanol-rich cocoa on blood pressure. **Journal of human hypertension**, v. 24, n. 9, p. 568, 2010.
- DECARLI, C. Cerebrovascular disease: assessing the brain as an end-organ of vascular disease. **Nature Reviews Cardiology**, v. 9 n. 8, p. 435–436, 2012.

DI MATTIA, C. et al. Effect of fermentation and drying on procyanidins, antiradical activity, and reducing properties of cocoa beans. **Food and Bioprocess Technology**, v. 6, n.12, p. 3420–3432, 2013.

DING, E.L. et al. Chocolate and prevention of cardiovascular disease: a systematic review. **Nutrition & Metabolism**, v. 3, n. 1, p. 2, 2006.

DUYFF, RL et al. Candy consumption patterns, effects on health, and behavioral strategies to promote moderation: summary report of a roundtable discussion. **Advances in Nutrition**, v. 6, n. 1, p. 139 –146, 2015.

EFRAIM, P.; ALVES, A.B.; JARDIM, D.C.P. Revisão: polifenóis em cacau e derivados: teores, fatores de variação e efeitos na saúde. **Brazilian Journal of Food Technology**, v.14, n. 3, p. 181-201, 2011.

EFSA. Annual Report. European Food Safe Authority, p.16-21, 2012

ESCARPA, A.; Gonzalez, M.C. Approach to the content of total extractable phenolic compound from different food samples by comparison of chromatographic and spectrophotometric methods. **Analytica Chimica**, v. 427, n. 1, p. 119-127, 2001.

FERRUZZI, M.G. Et al. Bioavailability of gallic acid and catechins from grape seed polyphenol extract is improved by repeated dosing in rats: implications for treatment in Alzheimer's disease. **Journal of Alzheimer's Disease**, v. 18 n. 1, p. 113–124, 2009.

FISHER ND, SOROND FA, HOLLENBERG NK. Cocoa flavanols and brain perfusion. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 47, p. S210–S214, 2006.

FISHER, N.D. Et al. Flavanol-rich cocoa induces nitric-oxide-dependent vasodilation in healthy humans. **Journal of Hypertension**, v. 21, n. 12, p. 2281–2286, 2003.

FLAMMER, A. J., LÜSCHER, T. F. Human endothelial dysfunction: EDRFs. **Pflügers Archiv - European Journal of Physiology**, v. 459, n. 6, p.1005–1013, 2010.

FRANCIS, S.T. et al. The effect of flavanol-rich cocoa on the fMRI response to a cognitive task in healthy young people. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 47, p. S215–S220, 2006.

GALLIANO, D.; BELLVER, J. Female obesity: short- and long-term consequences on the offspring. **Gynecological Endocrinology**, v. 29, n. 7, p. 626–631, 2013.

GHOSH D, SCHEEPENS A. Vascular action of polyphenols. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 53, n. 3, p. 322–331, 2009.

GOYA L. et al. Effect of cocoa and its flavonoids on biomarkers of inflammation: Studies of cell culture animals and humans. **Nutrients**, v. 8, n. 4, p. 212, 2016.

GRANADO-SERRANO, A.B. et al. Epicatechin induces NF- κ B, activator protein-1 (AP-1) and nuclear transcription factor erythroid 2p45-related factor-2 (Nrf2) via phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B (PI3K/AKT) and extracellular regulated kinase (ERK) signaling in HepG2 cells. **British Journal of Nutrition**, v. 103, n. 2, p. 168–179, 2010.

HEISS, C. et al. Sustained increase in flow-mediated dilation after daily intake of high-flavanol cocoa drink over 1 week. **Journal of cardiovascular pharmacology**, v. 49, n. 2, p. 74-80, 2007.

HOLLENBERG NK, FISHER ND, MCCULLOUGH ML. Flavanols, the Kuna, cocoa consumption, and nitric oxide. **Journal of the American Society of Hypertension**, v. 3, n. 2, p. 105-112, 2009.

HOURANI, H.; ATOUM, M. et al. Effectiveness of dietary intervention for obese women in Jordan. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 60, n. sup3, p. 76-82, 2009.

INUMARU, L. E.; SILVEIRA, E. A.; NAVES, M. M. V. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, p. 1259-1270, 2011.

JAHURUL, M.; ZAIDUL, I.; NORULAINI, N. Et al. Cocoa butter fats and possibilities of substitution in food products concerning cocoa varieties, alternative sources, extraction methods, composition, and characteristics. **Journal of Food Engineering**, v. 117, n. 4, p. 467-476, 2013.

JÚNIOR, R.; FRANÇA, D. S., et al. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e fatores associados em mulheres climatéricas assistidas pelo núcleo de atenção à saúde e práticas profissionalizantes. **Revista Portuguesa de Ciências do Desporto**, 2017.

KATZ, D.L.; DOUGHTY, K.; ALI, A. Cocoa and chocolate in human health and disease. **Antioxidants & redox signaling**, v. 15, n. 10, p. 2779-2811, 2011.

KHAN, N. et al. Cocoa polyphenols and inflammatory markers of cardiovascular disease. **Nutrients**, v. 6, n. 2, p. 844-880, 2014.

KWIK-URIBE, C. Potential Health Benefits of Cocoa Flavanols. **The Manufacturing Confectioner**, v.85, n. 10, p. 43-49, 2005.

LEVIS, LAGARI. The role of diet in osteoporosis prevention and management. **Current Osteoporosis Reports**, v. 10, n. 4, p. 296-302, 2012.

LIN X et al. Cocoa Flavanol intake and biomarkers for cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **The Journal of Nutrition**, v. 146, n. 11, p. 2325-2333, 2016.

LOBO, R.A.; DAVIS, S.R.; DE VILLIERS, T.J. Et al. Prevention of diseases after menopause. **Climacteric**, v. 17, n. 5, p. 540-556, 2014.

LOVREN, F.; VERMA, S. Evolving role of microparticles in the pathophysiology of endothelial dysfunction. **Clinical chemistry**, v. 59, n. 8, p. 1166-1174, 2013

LUCHSINGER, J.A. et al. Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. **Archives of neurology**, v. 60, n. 2, p. 203-208, 2003.

MACLEAN et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. **Annals of Internal Medicine**, v. 148, p. 197–213, 2008.

MARSH, C. E.; GREEN, D. J.; LOUISE, H. Et al. Consumption of dark chocolate attenuates subsequent food intake compared with milk and White chocolate in postmenopausal women. **Appetite**, v. 116, p. 544-551, 2017.

MARTIN, M. Á.; GOYA, L.; RAMOS, S. Antidiabetic actions of cocoa flavanols. **Molecular nutrition & food research**, v. 60, n. 8, p. 1756-1769, 2016.

MARTÍN, M.A.; GOYA, L.; RAMOS, R. Potential for preventive effects of cocoa and cocoa polyphenols in cancer. **Food and chemical toxicology**, v. 56, p. 336-351, 2013.

MARTÍN, M.A.; GOYA, L.; RAMOS, S. Preventive effects of cocoa and cocoa antioxidants in colon cancer. **Diseases**, v. 4, n. 1, p. 6, 2016.

MCCARTY, M.F. Toward prevention of Alzheimers disease–potential nutraceutical strategies for suppressing the production of amyloid beta peptides. **Medical hypotheses**, v. 67, n. 4, p. 682-697, 2006.

MCFARLIN, B.K. et al. Natural cocoa consumption: Potential to reduce atherogenic factors? **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 26, n. 6, p. 626-632, 2015.

MOHSEN, M.M. et al. Uptake and metabolism of epicatechin and its access to the brain after oral ingestion. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 33, n. 12, p. 1693-1702, 2002.

MORZE et al. Chocolate and risk of chronic disease: a systematic review and dose-response meta-analysis. **European Journal of Nutrition**, v. 58, n. 313, p. 1-9, 2019.

MUNDY, G. R. Osteoporosis and inflammation. **Nutrition Reviews**, v. 65, n. 12, p. 147-152, 2007.

NARDONE, D'ASTA, BRANDI. **Pharmacological management of osteogenesis. Clinics**, vol.69, n.6, pp.438-446, 2014.

National Health and Medical Research Council (NHMRC). Australian dietary guidelines. National Health and Medical Research. Council, Canberra, 2013.

NEHLIG, A. The neuroprotective effects of cocoa flavanol and its influence on cognitive performance. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 75, n. 3, p. 716-727, 2012.

NICOD, N. et al. Green tea, cocoa, and red wine polyphenols moderately modulate intestinal inflammation and do not increase high-density lipoprotein (HDL) production. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 62, n. 10, p. 2228-2232, 2014.

NIH. Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. **JAMA**, v. 14, n. 285, p. 785-795, 2001.

OLIVIERO, T.; CAPUANO, E.; CÄMMERER, B.; FOGLIANO, V. Influence of roasting on the antioxidant activity and HMF formation of cocoa bean model system. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 57, n. 1, p.147–152, 2009.

ORACZ; NEBESENY. Antioxidant Properties of Cocoa Beans (*Theobroma cacao* L): Influence of Cultivar and Roasting Conditions. **International Journal of Food Properties**, vol. 19, p. 1242-1258, 2016.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). Mulheres e saúde: evidências de hoje, agenda de amanhã, 2009.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE – Doenças cardiovasculares. Brasília, OPAS/ OMS, 2016.

OTHMAN, A.; ISMAIL, A.; GHANI, N.A.; ADENAN, I. Antioxidant capacity and phenolic content of cocoa beans. **Food Chemistry**, v. 100, n. 4, p. 1523-1530, 2007.

PAK, T. et al. Morphine via nitric oxide modulates beta-amyloid metabolism: a novel protective mechanism for Alzheimer's disease. **Medical science monitor**, v. 11, n. 10, p. BR357-BR366, 2005.

PARSAEYAN, N. et al. Beneficial effects of cocoa on lipid peroxidation and inflammatory markers in type 2 diabetic patients and investigation of probable interactions of cocoa active ingredients with prostaglandin synthase-2 (PTGS-2/COX-2). using virtual analysis. **Journal of Diabetes & Metabolic Disorders**, v. 13, n. 1, p. 30, 2014.

PÉREZ-CANO, F.J. et al. The effects of cocoa on the immune system. **Frontiers in pharmacology**, v. 4, p. 71, 2013.

PICON, P. D., GADELHA, M. I. P., ALEXANDRE, R. F. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. 2013.

RAMOS, S. Cancer chemoprevention and chemotherapy: Dietary polyphenols and signaling pathways. **Molecular nutrition & food research**, v. 52, n. 5, p. 507-526, 2008.

RIZZOLI et al. Management of osteoporosis of the oldest old. **Osteoporosis International**, v. 25, n.11, p. 2507-2529, 2014.

RODRIGUEZ-RAMIRO et al. Cocoa polyphenols e prevent inflammation in the colon of azoxymethane-treated rats and in TNF-a-stimulated Caco-2 cells. **British Journal of Nutrition**, v. 110, n. 2, p. 206-215, 2013.

ROSSINI et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice. **Osteoporosis International**, v. 17, n.6, p. 914-921, 2006.

ROSTAMI, A., KHALILI, M. et al. High-cocoa polyphenol-rich chocolate improves blood pressure in patients with diabetes and hypertension. **ARYA atherosclerosis**, v. 11, n. 1, p. 21, 2015.

RUITENBERG, A. et al. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam Study. **Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society**, v. 57, n. 6, p. 789-794, 2005.

SANTIAGO, C. da M. et al. Utilização do óxido nítrico como terapêutica: implicações para a enfermagem. **Rev Latino Am Enferm**, v. 8, n. 6, p. 76-82, 2000.

SARIKURKCU, C. et al. Screening of possible in vitro neuroprotective, skin care, antihyperglycemic, and antioxidative effects of anchusa undulata L. Subsp. Hybrida (Ten.) Coutinho from Turkey and Its Fatty Acid Profile. **International Journal of Food Properties**, v. 18, n. 7, p. 1491-1504, 2015.

SCALBERT, A.; MANACH, C.; MONRAD, C. Et al. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 45, n. 4, p. 287-306, 2005.

SCHROETER, H.C. et al. Epicatechin mediates beneficial effects of flavanol-rich cocoa on vascular function in humans. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 103, n. 4, p. 1024-1029, 2006.

SCHWINGSHACKL, L. et al. Generating the evidence for risk reduction: a contribution to the future of food-based dietary guidelines. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 77, n. 4, p. 432-444, 2018.

SEEM; YUAN; TOU. Chocolate and chocolate constituents influence bone health and osteoporosis risk. **Nutrition**, v. 65, p. 74-84, 2019.

SELMİ, C. et al. Chocolate at heart: The anti-inflammatory impact of cocoa flavanols. **Molecular nutrition & food research**, v. 52, n. 11, p. 1340-1348, 2008.

SIES, H. et al. Cocoa polyphenols and inflammatory mediators. **The American journal of clinical nutrition**, v. 81, n. 1, p. 304S-312S, 2005.

SILVA, M.H.; JESUS, M.C.P. et al. Obesity in Adult Women: Home-based Cross-sectional Study. **Online Brazilian Journal of Nursing**, v. 13, n. 3, p. 302-310, 2014.

SIMÕES, et al. Farmacognosia da Planta ao Medicamento. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 12, n. 1, p. 35-40, 2002.

SIMONIAN, R.; Laird, N. Meta-analysis in clinical trials. **Controlled clinical trials**, v. 7, n. 3, p. 177-188, 1986.

Sociedade Brasileira de Cardiologia, 7a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 107, n. 3 sup 3, 2016.

Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz sobre o Consumo de Gorduras e Saúde Cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 100, n. 1, p. 1-40, 2013.

Sociedade Brasileira de Diabetes, Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-2018).

STOTE, K.S. et al. Effect of cocoa and green tea on biomarkers of glucose regulation, oxidative stress, inflammation and hemostasis in obese adults at risk for insulin resistance. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 66, n. 10, p. 1153, 2012.

SUAZO, Y.; DAVIDOV-PARDO, G.; AROZARENA, I. Effect of fermentation and roasting on the phenolic concentration and antioxidant activity of cocoa from nicaragua. **Journal of Food Quality**, v. 37, n. 1, p. 50-56, 2014.

SUDANO, I., FLAMMER, A. J., et al. Cocoa, Blood Pressure, and Vascular Function. **Current hypertension reports**, v. 14, n. 4, p. 279-284, 2012.

TIBANA, R. A., VIEIRA, D. C. L., et al. Avaliação da pressão arterial em mulheres sedentárias e sua relação com a força muscular. **Revista Brasileira em Promoção da Saúde**, v. 25, n. 3, p. 337-343, 2012.

URPI-SARDA, M. et al. Distribution of epicatechin metabolites in lymphoid tissues and testes of young rats with a cocoa-enriched diet. **British journal of nutrition**, v. 103, n. 10, p. 1393-1397, 2010.

VALLABHAPURAPU, S.; KARIN, M. Regulation and function of NF-kappaB transcription factors in the immune system. **Annual review of immunology**, v. 27, p. 693-733, 2009.

VAN PRAAG, H. et al. Plant-derived flavanol epicatechin enhances angiogenesis and retention of spatial memory in mice. **Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 22, p. 5869-5878, 2007.

VAUZOUR, D. et al. The neuroprotective potential of flavonoids: a multiplicity of effects. **Genes & nutrition**, v. 3, n. 3, p. 115, 2008.

VIOLLET, B et al. Activation of AMP-activated protein kinase in the liver: a new strategy for the management of metabolic hepatic disorders. **The Journal of physiology**, v. 574, n. 1, p. 41-53, 2006.

VOLP, A. C. P.; ALFENAS, R. C. G. Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em prever a síndrome metabólica: Inflammation biomarkers capacity in predicting the metabolic syndrome. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 3, p. 537-549, 2008.

WANG-POLAGRUTO et al. Chronic consumption of flavanol-rich cocoa improves endothelial function and decreases vascular cell adhesion molecule in hypercholesterolemic postmenopausal women. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 47, n.2, p. 177-186, 2006.

WEAVER et al. Flavonoid Intake and Bone Health. **Journal of Nutrition in Gerontology and Geriatrics**, vol. 31, n.3, p. 239–253, 2012.

WILLIAMS, R.J., SPENCER, J.P. Flavonoids, cognition, and dementia: actions, mechanisms, and potential therapeutic utility for Alzheimer disease. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 52, n. 1, p. 35-45, 2012.

WILLIAMSON, G. The role of polyphenols in modern nutrition. **Nutrition Bulletin**, v. 42, n. 3, p. 226-235, 2017.

WOLLGAST, J.; ANKLAN, E. Polyphenols in chocolate: is there a contribution to human health? **Food Research International**, v. 33, n. 6, p. 449-459, 2000.

World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. **Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective**. Amer Inst for Cancer Research, 2007.

YAMASHITA, Y et al. Prevention mechanisms of & glucose intolerance and obesity by cacao liquor procyanidin extract in high-fat diet-fed C57BL/6 mice. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 527, n. 2, p. 95-104, 2012.